

ミクロフィラリアの定期出現性に関する 実験的研究 I

異常刺激及薬剤の末梢血内仔虫出現に及ぼす影響

長崎大学医学部皮膚泌尿器科教室 (主任：北 村 精 一 教授)

長崎大学風土病研究所臨床部 (主任：片 峰 大 助 教授)

深 町 弘 光

Experimental Studies on the Periodicity of Microfilariae

1. Provoking effect of stress stimuli upon the migration to the peripheral circulation of microfilariae.

Hiromitsu FUKAMACHI

Department of Dermatourology, Nagasaki University School of Medicine (Director: Prof. S. KITAMURA) and Clinical Department, Research Institute of Endemics, Nagasaki University (Director: Prof. D. KATAMINE)

第1章 緒 言

ミクロフィラリアの定期出現性に就ては、古くから幾多の観察研究がなされているが、本現象の原因についての見解は甲論乙駁をくりかえし、学説の多いことでは、他に類例を見ない。このことはとりもなおさず、その難解性を示すものであるが、なかには傾聴に値する所論も少くない。現在までの研究結果を総合すると、本現象は母虫の仔虫分娩とは関係なく、仔虫そのものの昼夜における体内分布の週期的移動と考えられる。ミクロフィラリアの週期的移動の原因を生体側に求め宿主の運動、体温、脉搏、呼吸、血圧、血液の化学的变化、睡眠と覚醒、疾病等いろいろの因子が週期性に及ぼす影響が追求されてきた。ことに最近 Hawking 一派は宿主の筋肉運動、肺泡ガとの関係について詳しい観察をおこなっている。又教室の片峰、江良は *Dirofilaria immitis* 感染犬について昼夜の生活習慣の長期にわたる転換によつて仔虫の夜間出現性を逆転せしめ得ることを実証し、定期出現性の成立には太陽光線よりも昼働いて夜眠するという生活習慣が重要な役割を果たしていることを推論している。この様な実験成績からみても、仔虫の定期出現性は昼と夜との生活

から来る宿主の生理的リズムと密接な関係があることが想像されるが、その詳細は全く不明と言わねばならない。著者は仔虫の定期出現性と宿主との関係を更に追求する目的で、宿主を実験的に色々の異常生理環境におき、仔虫出現に及ぼす影響を観察した。

スチブナール (北条, 1937), アンチモナール (北条, 1937), アンチモンコロイド AMC (福田, 1944), スパトニン (片峰, 1953), 等所謂抗フィラリア剤といわれる薬物に仔虫の誘出効果のあることが報告されている。その他、誘出の目的でサルバルサン (岡田, 1942) アドレナリン (Lynch, 1919), アトロピン (菅沼, 岡田, 1921), 塩酸パペペリン (岡田), 塩酸エメチン (岡田), サントゾール (岡田), 等が使用された。ことにスパトニンは少量の経口投与によつて確実に、しかもきわめて著明な誘出がおこる。今では診断の目的でも広く応用されている。こう云つた薬物による誘出現象は仔虫の定期出現性の原因探究の一つの手がかりとして注目せねばならない。本報に於いては *Dirofilaria immitis* 感染犬について、これらの薬物以外に薬理作用の明かな数種の薬物や生体にとつて強烈なストレスとなる様な、異常刺激を加えた場合の誘出現象について観察し、興味ある知見を得たので報告する。

* 長崎大学風土病研究所業績第333号

第 2 章 諸種薬物の仔虫誘出作用

実 験 方 法

本実験に使用した薬剤は、塩化アセチルコリン、塩酸ピロカルピン、塩化アドレナリン、硫酸アトロピン、エチレミン、塩酸プロメタジン、クロールプロマジン、ユンムニン等である。実験前に予備検査として数回感染犬を 24 時間に亘り 2 時間毎に耳朶より 60 cmm 採血をおこない、本実験はこれに引続き、仔虫数の減少せる昼間、原則として正午 12 時より開始し、処置の直前、5 分、15 分、30 分、1 時間、2、3、4、時間後に採血し、仔虫数を算定した。*Dirofilaria immitis* 仔虫は、明に夜間出現性があるが、昼間でもかなりの数の出現がある。バンクロフト糸状虫仔虫の場合に比べて誘出効果の判定に不便を感じるが、無処置対象による成績と比較してその効果を判定した。

実 験 成 績

a. 無処置犬に於ける仔虫数の変動

全つたく処置を施さぬ *Dirofilaria immitis* 感染犬 3 例に 12 時に於ける仔虫数を 1 とし 5 分、15 分、30 分、1 時間目の仔虫数を算定して比較すると、第 1 例では 1 (223 隻) 1.07, 0.81, 1.01, 1.08, 第 2 例では 1 (26 隻) 1.04, 1.07, 1.11, 1.00 第 3 例では 1 (34 隻) 0.97, 1.05, 1.10, 1.21 である。少くとも正午を中心とした 1 時間内に於ける仔虫数の自然の変動は最大 0.21 を超えたものはない。従つて実験は 12 時を中心とした 1 時間内に行い、誘出効果の判定は仔虫数の 2 倍以上の増加を以て基準とした。

b. 誘 出 試 験

1 塩化アセチルコリン

4 例に塩化アセチルコリン (オビソート) 150mg ~ 200mg を皮下又は筋肉注射をおこなつた。注射による全身症状として約 30 秒後より全例に於いて嘔気、嘔吐、流涎、脱糞、放尿、呼吸速迫、不安状態などの強い副交感経刺激症状を認め約 30 分位持続した。仔虫の誘出効果は全例に於いて認められ、仔虫数は 2.3 倍 ~ 5.

Table 1

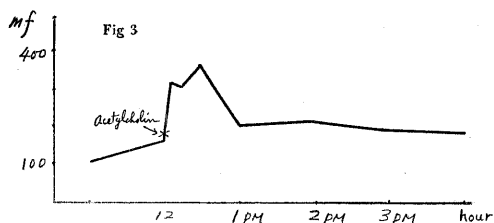
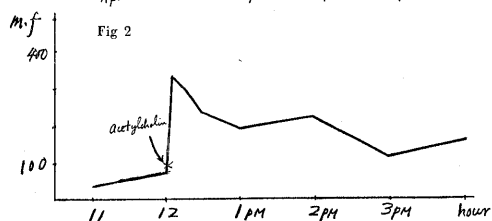
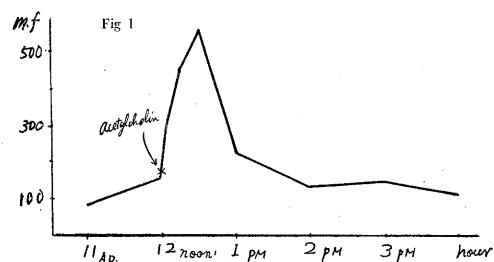
Effect of several drugs on the number of circulating microfilariae of *Dirofilaria immitis* in day time.

Drug	Dog Wt. kg	Dose	Befor (Number of Microfilariae)	5 min.	15 min.	30 min.	1 hour	2 hour	3 hour
Acetylcholin chloride	12	150mg	1 (134)	1.9	3.0	3.6	1.4	0.8	0.9
	8	150mg	1 (71)	2.8	3.1	2.3	1.9	2.1	1.3
	17	200mg	1 (141)	1.8	1.6	2.3	1.2	1.3	1.1
	12	200mg	1 (72)	5.2	4.0	5.2	2.8	2.0	1.2
Pilocarpin hydrochloride	12	1mg/kg	1 (55)	0.9	1.4	2.4	2.8	2.5	2.2
	15	2mg/kg	1 (84)	1.1	1.3	2.8	3.1	2.3	2.6
	20	2mg/kg	1 (24)	1.0	2.8	3.8	4.1	3.3	2.4
Adrenalin chloride	7	500 r	1 (81)	0.9	0.8	0.9	0.9	0.7	0.7
	8		1 (33)	0.9	0.8	0.8	1.0	0.9	1.2
Atropine sulfate	17	1mg/kg	1 (40)	0.8	0.8	0.8	0.9	1.3	0.9
	7	1mg/kg	1 (132)	0.9	1.0	0.8	1.8	1.1	1.3
	8	2mg/kg	1 (73)	0.9	0.9	1.6	1.0	0.9	1.1
Communin	12	1.5cc intrav	1 (44)	1.7	2.0	3.0	3.5	3.0	1.4
	11		1 (91)	1.0	2.5	2.2	1.9	2.8	1.2
	7		1 (52)	1.4	1.8	1.4	2.8	2.8	1.8
Ethylemin Promethazin	18	250 } 50 } mg	1 (28)	0.9	0.8	0.9	0.5	0.5	0.5
	10		1 (87)	1.1	0.9	0.9	1.1	1.2	1.3
Chlorpromazine	12	75mg	1 (134)	1.1	1.0	1.3	1.0	1.1	1.3
	18	150mg	1 (122)	1.0	1.1	1.2	1.1	1.0	1.3

倍に増加した。そのうち2例に於いては注射後5分に既に2.8倍, 5.2倍, 30分後に於いては全例に2.3倍~5.2倍の誘出を来し, 1時間を経過すると順次仔虫数は減少の傾向をみせ, 約3時間后には注射直前の仔虫数と略々同数の数値に戻った。(第1表, 第1.2.3図)

Effect of Acetylcholin chloride on the number of circulating microfeariae of *Dirofilaria immitis*

Ovisot 0.1-0.2g



2 塩酸ピロカルピン

3例に於いて夫々1 mg/kg, 2 mg/kg, 2 mg/kgの皮下注射をおこなった。塩化アセチルコリンと同様に注射後2~3分で全例に嘔吐, 流涎, 脱糞, 放尿, 等の強い副交感神経興奮がみられるが, アセチルコリンに比べ呼吸に及ぼす影響が少い感がある。これらの症状も約30~40分位にわたり認められた。1例に於ては30分後に2.4倍, 2 mg/kg投与した1例は15分後に2.8倍, 他の1例は同様に30分後に3.8倍の増加を認めた。誘出仔虫数が最高を示したのは何れも1時間目で夫々2.8, 3.1, 4.1倍に達した。〔第1表参照〕

3 塩化アドレナリン

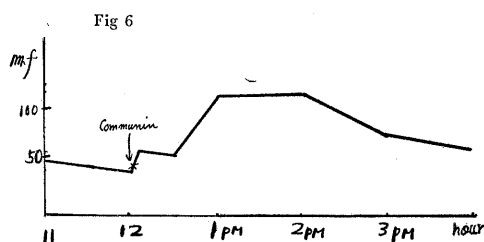
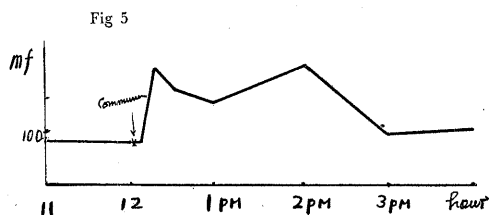
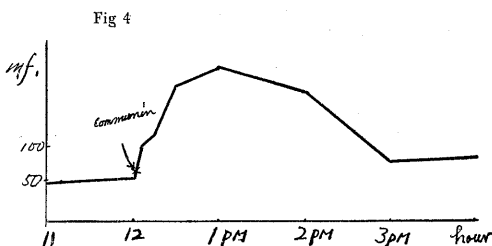
2例に500γの皮下注射をおこなった。全身症状とし

て瞳孔の縮小, 軽度のしんてんがみられたが, 1時間以内の仔虫数の変化は最高0.92, 1.02倍で何れも誘出現象はみられない。

4 硫酸アトロピン

3例に夫々1 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kgの皮下注射をおこない誘出効果を検討した。1 mg/kg程度量を与えると感染犬は鼻部は全つたく乾燥し, 瞳孔は最大限に散瞳, 唾液の分泌は停止した状態で不安感強く食事を与えても全つたく摂取しようとしな。夫々の1時間内に於ける仔虫数の変動をみると, 第1表に示す様に第2例では1時間目に1.8倍, 第3例では30分後に1.6倍と全く一過性に, やゝ仔虫の増加を認めたが, 他の採血時には, すべてかえつて減少の傾向があり, 無処置対象犬と大差がない。これは全く自然の増減の範囲と思われ, 硫酸アトロピンには誘出効果はないと判定したい。〔第1表参照〕

Effect of Communin on the number of circulating microfilariae of *Dirofilaria immitis*



5 コンムニン

3例について後肢の静脈を露出して1.5~2.0ccを確実に静脈注射をおこなった。注射后30分頃より全例に軽度の発熱、戦慄、痙攣と不安状態がみられる。仔虫数は2例では注射后15分で夫々2倍、2.5倍の増加を来し、第3例は1時間後に2.8倍に達し全例に誘出効果がみられた。〔第1表 第4.5.6図〕

6 エチレミン及塩酸プロメタジン

2例に副交感神経遮断の目的でエチレミン250mg、塩酸プロメタジン50mgの混合液の筋肉注射をおこない、誘出効果を検討した。1時間内に於ける仔虫最高増加率は、夫々0.97倍、1.1倍で全たく影響は認められない。又目立つた全身反応も見られない。

7 クロールプロマジン

2例に夫々75mg、150mgの筋肉注射をおこなった。1時間内の最高仔虫数は、30分後に1.3倍、第2例では1時間後1.1倍となった。何れも誘出効果は認められない。

Dirofilaria immitis 感染犬に昼間時に、塩化アセチルコリン、塩酸ピロカルピン、塩化アドレナリン、硫酸アトロピン、コンムニン、エチレミン、塩酸プロメタジン及びクロールプロマジン、等主として自律神経系に作用すると思われる薬剤の仔虫誘出効果を検討した。塩化アセチルコリン、塩酸ピロカルピン、コンムニンにより夫々短時間に著明な仔虫数の増加を認め、誘出効果のあることを確認した。

第3章 異常刺激の仔虫出現に及ぼす影響

前章に於いて異常生理環境をつくり出す、一つの手

段として、色々の自律神経系に作用する薬剤を用い、その影響を観察したが、本章では Stress となる様な強烈な異常刺激として、電撃、及カルジアゾールショックを加えた場合の仔虫出現に対する影響を観察した。

実 験 方 法

主として精神科領域にて治療の目的に使用される電気衝撃器、及ペンタゾール液を使用した。電撃ショックに於ける電流の強さ、及作用時間は人間の治療の場合に準じておこなった。(100~110Volt 300~600mA)。犬の額部に十分に食塩水で湿した両極をあて2~3秒間通電せしめた。カルジアゾールショックは犬の後肢静脈を十分に切開し露出せしめ、カルジアゾール(ペンタゾール)2ccを注入した。尚仔虫数は前章同様電撃ショック及カルジアゾールショックを与える2時間前、直前、刺激后5分、15分、30分、1時間、2、3、4時間に60cmmの採血をおこなって仔虫数を算定した。

実 験 成 績

4例に電撃ショックを与えた。電撃ショックを与えると犬は直ちに強直性痙攣をおこし、次に間代性痙攣に移行する。この痙攣の持続は2約分間であり、強直性痙攣の瞬間より約30秒間呼吸停止の状態を来す。痙攣中より更に流涎、放尿、脱糞等の症状も認められる。これらの間勿論意識は消失しているが、約4分位で覚醒する。4例中3例は電撃后5分の採血で、夫々電撃直前の仔虫数(100隻、28隻、33隻、42隻)の5.1倍、2.5倍、3.5倍という著明な増加を来し、15分后には全例に3.7倍、5.1倍、2.5倍、4.8倍、の増加を来

Table 2
Effect of electro-shock on the number of circulating
microfilariae of *Dirofilaria immitis* in day time.
(100~110Volt 1~2 sec)

Dog	Dog wt kg	Befor (Number of M. f.)	electro shock	5 min.	15 min.	30 min.	1 hour.	2 hour.	3 hour.	4 hour.
1	21	1 (100)		1.9	3.7	3.1	1.5	0.8	0.7	0.4
2	12	1 (28)		5.1	5.1	3.9	2.9	2.0	2.1	2.0
3	15	1 (33)		2.5	2.4	2.4	1.7	1.2	1.2	1.8
4	7	1 (42)		3.5	4.8	3.6	2.0	2.8	2.8	1.4

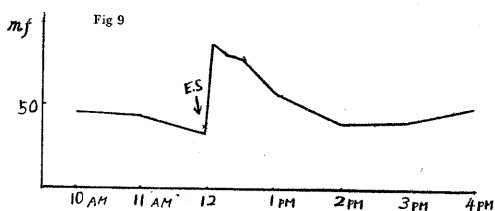
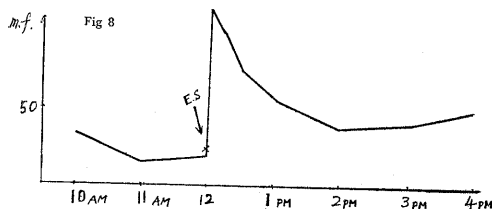
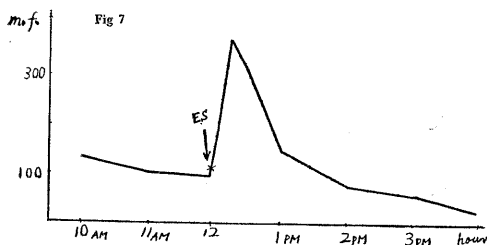
Table 3

Effect of cardiazol-shock on the number of circulating microfilariae of *Dirofilaria immitis* in day time.

Dog No	Dog wt kg	Before (Number of M. f.)	cardiazol shock	5 min.	15 min.	30 min.	1 hour.	2 hour.	3 hour.	4 hour.
1	9	1 (52)		1.7	2.6	2.9	2.4	1.5	1.0	1.3
2	7	1 (100)		1.4	1.9	2.3	2.2	1.3	0.8	0.6
3	7	1 (48)		2.6	2.9	3.0	2.3	1.2	1.2	2.1

たした。4例に於ける1時間内の仔虫増加の最高値は、第1例では15分後の3.7倍、第2例では5分及15分後の5.1倍、第3例では5分後の2.5倍、第4例では15分後の4.8倍で、衝撃後15分以内に最高仔虫数を認めた。これらの誘出された仔虫は30分乃至1時間頃から順次減少し、その後は予備検査に於けると同様の経過を示した。〔第2表 第7,8,9,図〕

Effect of electroshock on the number of circulating microfilariae of *Dirofilaria immitis*
100—110 volt 1—2 sec



カルヂアゾールショックは3例におこなった。本液を静脈注射すると、約10秒後に痙攣をきたし、約1分間程持続し、その間約30秒無呼吸の状態がみられる。電撃ショックの場合と同じく意識消失、流涎、排尿等の症状を来すが、痙攣の程度は電撃ショックに比べて弱い。静脈注射後1時間内に於ける仔虫増加最高値は、何れも30分後に認められ夫々2.9倍、2.3倍、3.0倍の著明な誘出現象がみられる。増加した仔虫数は電撃ショックの場合に比すればやや遅れるが、1～2時間の経過で次第に減少する。〔第3表〕

第4章 副交感神経遮断が仔虫誘出現象に及ぼす影響

激烈な Stress 或は副交感神経の急激な刺激によつて、著明な仔虫誘出現象が引き起こされることを確認したが、その原因を更に追求する目的で副交感神経の遮断をおこなつて2, 3の観察をおこなつた。

実験方法

副交感神経の遮断：副交感神経遮断の目的で硫酸アトロピン注射及両側迷走神経の切離をおこなつた。

1) 硫酸アトロピン：誘出試験をおこなう1時間前に硫酸アトロピン 0.1mg/kg～1.0mg/kgを皮下注射した。副交感神経遮断を完全にする為に出来るだけ大量使用した。

2) 両側迷走神経の切離：静脈麻酔剤イソゾール0.10～0.12gを使用し、頸部正中線にて切開をおこない気管の両側に頸動脈と併行して走る迷走神経を充分に剝離し約3cmにわたり切除した。

仔虫誘出試験：仔虫誘出の目的にはアセチルコリ

Table 4

Inhibition of microfilariae response to acetylcholin, supatonin
and electro-shock in dogs pretreated with atropin.

(1) Acetylcholin

Dog No.	Drug	Dog wt. kg	befor (No. of M.F.)	5 m.	15 m.	30 m.	1 h.	2 h.	3 h.	4 h.
1	Acetylcholin 150mg	20	1 (188)	1.73	1.68	3.60	2.13	1.80	1.32	1.81
	Atropin 0.2mg/kg Acetylcholin 150mg		1 (243)	0.88	1.05	1.05	0.78	0.89	1.13	1.58
2	Acetylcholin 200mg	15	1 (128)	5.20	4.01	5.20	2.81	1.74	1.88	2.01
	Atropin 0.2mg/kg Acetylcholin 200mg		1 (108)	1.51	1.36	2.01	1.54	1.77	1.84	1.88
3	Acetylcholin 200mg	8	1 (78)	2.81	3.12	2.31	1.90	1.51	1.83	1.72
	Atropin 1mg/kg Acetylcholin 200mg		1 (83)	0.74	1.30	1.38	1.13	1.03	1.11	1.32

(2) Supatonin 30mg per kg

Dog No.	Drug	Dog wt. kg	befor (No. of M.F.)	5 m.	15 m.	30 m.	1 h.	2 h.	3 h.	4 h.
1	Supatonin	9	1 (72)	7.0	6.0	5.8	4.2	4.4	3.8	
2	Supatonin	12	1 (31)	16.0	13.3	13.8	7.4	6.5	6.4	
3	Atropin 0.1mg/kg Supatonin	12	1 (823)	1.06	1.01	1.72	1.38	1.77	2.13	1.74
4	Atropin 1.0mg/kg Supatonin	8	1 (125)	0.81	0.90	1.21	1.31	1.61	1.21	1.24
5	Atropin 1.0mg/kg Supatonin	7	1 (35)	0.71	1.01	0.92	1.21	1.21	1.33	1.31

(3) Electoro-shock (100-110 volt 2~3sec)

Dog No.	Stimulus	Dog wt. kg	befor (No. of M.F.)	5 m.	15 m.	30 m.	1 h.	2 h.	3 h.	4 h.
1	Electroshock	12	1 (93)	3.1	2.9	2.9	2.3	1.2	1.3	1.7
	Atropin 1.0mg/kg Electroshock		1 (88)	1.1	1.8	1.9	1.8	1.2	1.3	1.8
2	Electroshock	8	1 (92)	1.2	4.0	3.1	1.6	0.8	0.6	1.2
	Atropin 1.0mg/kg Electroshock		1 (102)	1.0	2.3	2.0	1.9	1.3	1.2	1.1

ン (150mg~200mg) ; スパトニン (30mg/kg) の皮下注射及び電撃を与えた。処置後 5 分, 15 分, 30 分, 1 時間, 2, 3, 4 時間に 60cmm の採血を行い, 同一犬について予め行っていた無処置対象実験と比較して誘出効果を判定した。尚アトロピン注射及び迷走神経切離後 15 分, 30 分に採血してアトロピン及び手術の直接の影響を観察して参考とした。

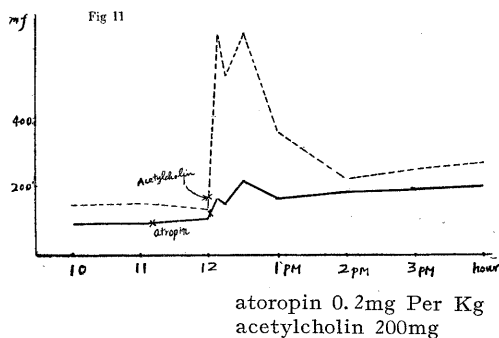
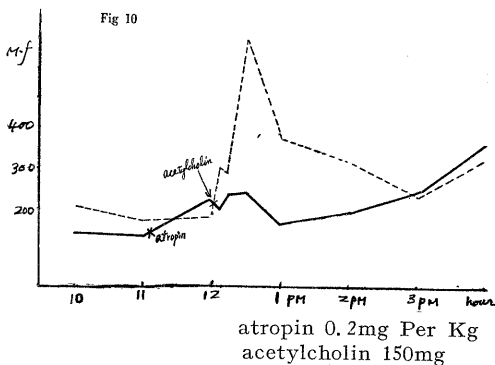
実験成績

a) アトロピン処置犬に於ける実験

1) アセチルコリンによる誘出試験

第 1 例：本犬はアセチルコリンのみによる予備実験では、最高 3.6 倍の誘出がみられた。アトロピン 0.2mg/kg を注射後 1 時間目にアセチルコリン 150mg の注射をおこなった。アトロピンを注射すると強い散瞳、呼吸速迫、唾液分泌障害がみられる。次いでアセチルコリンの注射をおこなっても、流涎、放尿、脱糞等の副交感神経刺激症状は殆んどあらわれない。アセチルコリン注射後の仔虫数の変化は直前 1 (243 隻) に対し 5 分後の 0.88 倍, 15 分後 1.05 倍, 30 分 1.05 倍, 1 時間 0.78 倍で誘出効果は全くみられない。〔第 4 表(1)第 10 図〕

Inhibition of microfilariae response to acetylcholine chloride in dogs pretreated with atropin



第 2 例：本犬はアセチルコリンに対し敏感で 200mg 注射後強い反応を呈し、仔虫も 5 分後 5.2 倍, 15 分 4.0 倍, 30 分 5.2 倍, 1 時間 2.8 倍の著明な誘出がみられた。アトロピン 0.2mg/kg 注射後の誘出試験では、直前 1 (108 隻) に比して 5 分後 1.5 倍, 15 分 1.3 倍, 30 分 2.0 倍, 1 時間 1.5 倍と若干の仔虫の増加が認められる。然し対象実験に比すれば可成り著明な抑制がみられる。〔第 4 表(1)第 11 図〕

第 3 例：予備実験ではアセチルコリンに対する誘出効果は直前 1 (78 隻) に比し 5 分後 2.8 倍, 15 分 3.1 倍, 30 分 2.3 倍, 1 時間 1.9 倍の誘出がみられた。アトロピン 1mg/kg の注射にて強力に前処置をおこない、塩化アセチルコリン 200mg にて誘出試験をおこなうと、仔虫は直前 1 (83 隻) に比し 5 分後, 0.74 倍, 15 分 1.30 倍, 30 分 1.38 倍, 1 時間に 1.13 倍で誘出効果は殆んどみられない。〔第 4 表(1)参照〕

2) スパトニンによる誘出試験

無処置犬 2 例にスパトニン 30mg/kg を筋注すると 5 分後にきわめて著明な仔虫誘出現象がおり仔虫数は夫々注射前の 7 倍, 16 倍に激増した。〔第 4 表〕

第 1 例：アトロピン 0.1mg/kg にて前処置を施し 1 時間後スパトニン 30mg/kg の注射をおこなった。アトロピン 0.1mg/kg の注射では、全身症状、唾液分泌障害も少く、食事の摂取も可能である。スパトニンによる仔虫数の変動は直前 1 (823 隻) に対し 5 分後 1.06 倍, 15 分後 1.01 倍, 30 分後 1.72 倍, 1 時間後 1.38 倍で幾分仔虫の増加がみられるが、アトロピン 0.1mg/kg の少量でも著明に誘出が抑制されている。〔第 4 表(2)参照〕

第 2 例：前処置にアトロピン 1.0mg/kg を投与した。1.0mg/kg を与えると感染犬は唾液の分泌は完全に停止し、鼻部及口内は全く乾燥し瞳孔は最大限に散瞳し、不安状態が強い。スパトニンによる仔虫数の変動は直前 1 (125 隻) に対し 5 分後 0.8 倍, 15 分 0.9 倍, 30 分 1.2 倍, 1 時間 1.3 倍で誘出現象が強く抑制されているのがみられる。

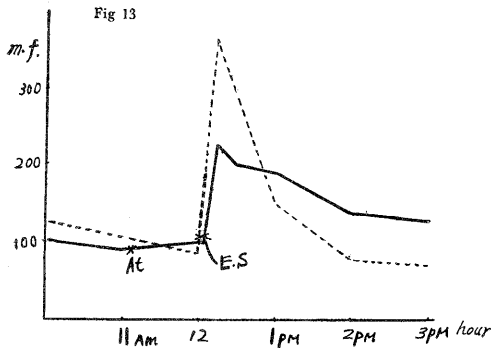
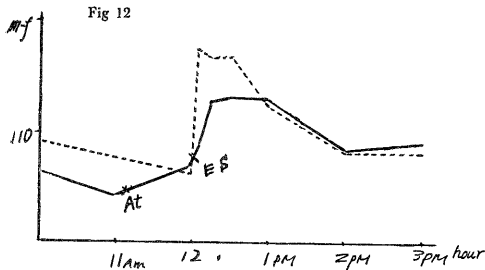
第 3 例：アトロピン 1.0mg/kg 投与により前例と全つた同様の症状がみられる。スパトニン 30mg/kg 注射による仔虫数の変動は直前 1 (35 隻) に対し 5 分後 0.7 倍, 15 分 1.0 倍, 30 分 0.9 倍, 1 時間 1.2 倍で誘出効果は見られない。〔第 4 表(2)参照〕

3) 電撃ショックによる誘出試験

第 1 例：アトロピン 1mg/kg にて前処置をおこない 100~110 volt 2~3 秒通電にて電撃を与えた。電

撃による痙攣は無処置の場合と変りなくおこるが、通常電撃時にみられる流涎、放尿、脱糞等の症状はあらわれない。電撃による仔虫数の変動は処置前1（88隻）に対し5分後1.1倍、15分1.8倍、30分1.9倍、1時間1.8倍と若干の仔虫増加がみられるが、電撃単独の場合に比べれば仔虫増加の程度が低く、時間的にやや遅れがみられる。〔第4表(3)第12図〕

Inhibition of microfilariae response to electroshock in dogs pretreated with atropin.(100~110volt2~3sec, atropin 1.0mgper~kg)



第2例：1mg/kg アトロピン処置犬に電撃を加えた。仔虫数の変動は処置前1（102隻）に対し5分後1.0倍、15分2.3倍、30分2.0倍、1時間1.9倍と15分後からなお2倍前後の仔虫増加が認められる。2例共電撃による誘出現象は、完全には阻止されていないが、抑制の傾向が著明である。〔第4表(3)第13図〕

b) 迷走神経切断犬に於ける実験

4例について迷走神経の切離をおこなった。切断手術は1例に流涎をみたのみで、他に急激な全身症状の変化は認め難いが、次第に副交感神経脱落症状があらわれ5日~7日の間に死亡した。然しながら迷走神経切断手術開始から30分以内に於ける仔虫数の変動は4例の中最高1.3倍、最低0.6倍で仔虫数に対する手術の

直接の影響は殆んど認められない。

1) アセチルコリンによる誘出試験

第1例：本犬のアセチルコリン 150mg注射による予備実験では最高3.2倍の仔虫増加がみられた。迷走神経切断30分後にアセチルコリン150mgの注射をおこなった。仔虫数は注射直前1（344隻）に対し5分後0.7倍、15分0.8倍、30分1.0倍、1時間1.0倍で殆んど変動がみられない。〔第6表(1)参照〕

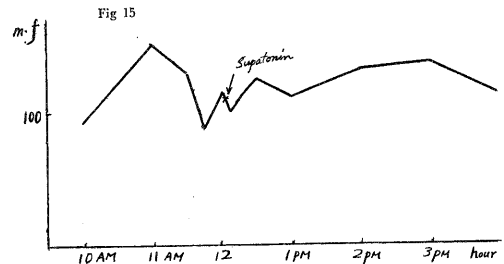
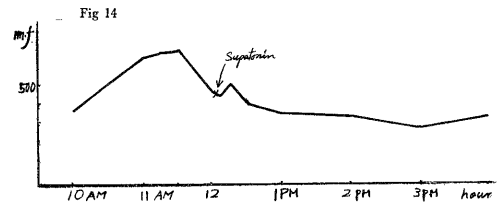
第2例：迷走神経切断30分後にアセチルコリン 150mgの注射をおこなった。注射直前の仔虫数1（869隻）に対し5分後0.6倍、15分0.7倍、30分0.7倍、1時間0.6倍と何れも仔虫の増加は認められない。

〔第6表(1)参照〕

2) スパトニンによる誘出試験

第1例：迷走神経切断後30分目にスパトニン30mg/kgを注射した。注射直前の仔虫数1（445隻）に対し注射後の仔虫の変動は5分後0.9倍、15分1.1倍、30分0.8倍、1時間0.7倍と誘出現象は認められない。その後4時間にわたる観察をおこなったが、4時間後も0.7倍と仔虫の増加を認めなかった。〔第6表(2)第14図〕

Inhibition of microfilariae response to supatonin in bilaterally vagectomized dogs



第2例：前例に準じ30mg/kgのスパトニン注射をおこなった。仔虫数の変動は注射直前の1（115隻）に対し5分後0.9倍、15分1.0倍、30分1.1倍、1時間0.9倍で仔虫の増加は認められない。〔第6表(2)、第15図〕

Table 5

Inhibition of microfilariae response to acetylcholin
and supatonin in bilaterally vagectominized dogs.

(1)

Dog No.	Drug	Dog wt. kg.	befor (No. of M.F.)	5 m.	15 m.	30 m.	1 h.	2 h.	3 h.	4 h.
1	(control exp) acetylcholin 150mg	7	1 (288)	1.7	2.8	3.2	2.6	2.1	1.8	1.8
	(vagectorninized) acetylcholin 150mg		1 (344)	0.7	0.8	1.0	1.0	1.1	1.2	1.1
2	(control exp) acetylcholin 150mg	6	1 (728)	1.2	1.8	2.4	2.1	1.3	1.0	1.1
	(Vagectoniniyed) acetylcholin 150mg		1 (869)	0.6	0.7	0.7	0.6	0.8	0.7	0.7

(2)

Dog No.	Drug	Dog wt.kg.	befor (No. of M. F.)	5 m.	15 m	30 m.	1 h.	2 h.	3 h.	4 h.
1	Supatonin(30mg/kg)	8	1 (445)	0.9	1.1	0.8	0.7	0.7	0.6	0.7
2	Supatonin(30mg/kg)	11	1 (115)	0.9	1.0	1.1	0.9	1.2	1.3	0.7

第5章 総括と考案

アンチモン剤, Diethylcarbamazine 等の抗フィラリア剤が, *Wuchereria bancrofti* や, *Dirofilaria immitis* のミクロフィラリアに対し, 昼間誘出作用があることは既に報ぜられているが, その誘出の機序はわかっていない。著者はミクロフィラリア定期出現性の研究の一手段として, この仔出現象を重視し, 主として抗フィラリア剤以外の薬理作用の明らかな薬物, 及び生体に Stress となる様な強烈な異常刺激を加えた場合の仔虫の誘出の有無をしらべた。その結果電撃ショック, カルジアゾールショックのような強烈な刺激, 及アセチルコリン, ピロカルピン等の副交感神経刺激毒, 及びコムニン(静注)に著明な仔虫誘出効果があることを知った。これに反しアドレナリン, クロールプロマジン, エチレミン等交感神経に作用する薬物, 及アトロピンにはその作用みがられない。電撃ショック, カルジアゾールショック, アセチル

ルコリン, ピロカルピン等による誘出はスパトニンの場合と違って, その作用は全く短時間一過性で爾後の定期出現性に影響を与えないのが特徴と思われる。コムニンは前四者に比べてやや遅発の傾向がある。更に自律神経, 特に副交感神経反応と仔虫誘出との関係をみるためにアトロピン投与, 又は両側迷走神経切離をおこない, 副交感神経の機能を完全に遮断した感染犬について, アセチルコリン, 電撃, スパトニンによる誘出試験をおこなった。その結果は各誘出处置による副交感神経の刺激症状は殆んど顕われず, 仔虫の誘出もおこらないことを確認した。然しアトロピンの量が少いと少数の仔虫数の増加が見られるが, この場合も対象予備実験の成績と比べると著明に抑制されていることは明かである。電撃による誘出反応も副交感神経の遮断によつて明かに抑制をうけるが, 尚若干の仔虫増加がみられ, アセチルコリン, スパトニンに対する抑制効果より幾分劣る様に思われる。

電撃ショック, カルジアゾールショックは精神病

に用いられる治療法である。これらの衝撃によりおこる生体内の変化は、まことに複雑で不明の点も少くないが、それは要するに強烈なる突然の刺戟侵襲によつておこつた一つの homeostasis 性の振動反応に外ならない。突然の刺戟侵襲にあたつては、まず副交感神経が反応し、その強い症状があらわれることは、Laborit, Brown, Krämer, 等も認めているところで、電撃の場合に見られる流延、放尿、体温低下、脱糞等の現象はそのあらわれと考えられる。精神病に対する奏効機序もこういった振動反応の過程乃至はその結果おこる植物神経系の機能改善にもとめられている様である。又コムニンも静脈注射後30分位でかなり著明なふるいの現象、発熱がおこるが、これも一つの自律神経系の刺戟反応とみることができ、これに前後して仔虫の誘出がおこることは、注目されねばならない。以上の知見から、これらの誘出現象は薬物の仔虫に対する直接的作用によるものではなく、植物神経系の急激なる刺戟により、ひきおこされる宿主生理作用の変調、ことにアセチルコリン、ピロカルピンの場合の如く副交感神経の刺戟された状態と密接な関係があると想像される。電撃ショック、カルジアゾールショックによる誘出の場合にも副交感神経反応が重要な意義をもっている様に思われる。電撃ショックの場合には強い強直性痙攣が伴い、肺動脈の強い攣縮、その他複雑な変化が考えられるのでその誘出機序については更に追求の必要がある様に思われる。スパトニンによる誘出は極く少量の内服投与により、何等の全身症状を伴うことなくきわめて著明な誘出効果がみられ、その機序には多大な関心がはらわれてきたが、未だ明かでない。Harned (1948) 等の研究をみても少量では自律神経系に対する作用は殆んど認めていない。然しながら本剤による誘出現象がアトロピンの処置、或は迷走神経の切離によつて明かに抑制される事実は重要である。スパトニンの誘出機序は少くとも副交感

神経機能の存在に於いて始めておこる現象と考えねばない。要するに仔虫の誘出が、副交感神経の刺戟によつておこり、副交感神経の完全な遮断により阻止されると云う事実は重要である。アセチルコリンの薬理作用としては血管拡張と血圧低下、心臓の収縮力の減少、滑平筋の収縮、分泌の増加、基礎代謝の減少、等があげられるが、仔虫誘出の原因もこう云つた生理作用の急激な変化過程のどこかにあるものと考えられ、今後の追求がのぞまれる。

摘 要

1, 塩化アセチルコリン、塩酸ピロカルピン等所謂副交感神経刺戟剤の昼間時に投与し、極めて短時間に著明な仔虫の末梢血内誘出現象を認めた。交感神経刺戟剤アドレナリン、及副交感神経遮断剤なるアトロピン、エチレミンにはその影響は認められない。

2, シュヅルツマン濾液であるコムニンの静脈注射により短時間に著明な仔虫末梢血内誘出現象を認めた。

3, *Dirofilaria immitis* 感染犬に痙攣を伴える強烈な異常刺戟〔電撃ショック、カルジアゾールショック〕を与えることにより短時間に著明な仔虫誘出現象を認めた。

4, スパトニン、塩化アセチルコリン、電撃による仔虫誘出現象は、アトロピンの大量投与、又は迷走神経の切離により抑制される。

5, ミクロフィラリアの誘出現象の成立には副交感神経系の緊張興奮が関与していると思われる。

本論文の内容は第15回日本医学会総会学術集会講演の一部、及第12回日本寄生虫学会南日本支部大会に発表した。

(摺筆に当り御校閲の労をとられた北村学長、並に御熱心な御指導、御校閲を戴いた片峰教授に深甚の謝意を表する。)

文 献

- 1) Augustine D, L, an Drinker, C.K: Trans, Roy, Soc. Trop, Med and Hyg 29: 303, 1935.
- 2) Connal, A : Jour of Trop. Med. 5(1):1912.
- 3) Eyles, D. E. Hunter J., G. W. and Warren, V.G: Amer, Jour of Trop. Med. 27 (2) :204, 1947.

- 4) 江良 栄一: 長大風土病紀要, 1(3), 252~277, 1959.
- 5) 福田千代太: 臨床と研究: 21(12): 944, 1944.
- 6) 藤田 千寿: 高良武久教授開講 15 週年記念論文集, 慈恵医大精神科. 45, 1955.
- 7) Hunter, G.W. and Warren V.G: Jour. Parasitolog, May 20: 164, 1950.

- 8) **Harned, B.K. et al** : Ann. New York Acad Sci. 50: 120, 1948.
- 9) **Hawking, F. & Thurston, J. P.** : Trans. Roy. Soc Trop. Med. & Hyg. 45(3) : 207, 1951
- 10) **Hawking, F.** : Trans Roy Soc Trop Med & Hyg 47(1) : 82 1953
- 11) **Himman, E.H.** : Jour Trop Med & Hyg 38 (21) 1935
- 12) **Himman, E. H. an PH. D. M. B.** Jour. Trop. Med. & Hyg 1:200, 1937
- 13) **Hewitt, R. I et al** : Ann, New York Acad. Sci, 50:120, 1948,
- 14) **Hewitt, R. I. et al** : Amer. Jour Trop. Med. 29 (1) :89, 1949
- 15) **Halberg, F.** Amer. Jour. Physiol. 179 : 229, 1954
- 16) 林 郁彦 : 中外医報, 658号1907.
- 17) 林 郁彦 : 長崎医会誌, 3 (3) :269, 1925,
- 18) 浜田 康治 : 鹿大医会誌. 9 (6) :1453. 1958,
- 19) 北条 円了 : 実験医誌21, 415. 1937.
- 20) **Kenneh M, & Lynch, K M** : Jour. Amer. Med. Assoc. 73; 760, 1919
- 21) 黒丸正四郎他 : 精神神経等雑誌55.281; 1954.
- 22) 久保 道夫 : 日寄記, 12 (3) 1940.
- 23) 片峰 大助, 江良 栄一 : 長大風土病紀要. I (3) , 242~251. 1959.
- 24) 片峰 大助 : 第15回日本医学会総会学術集會記録, II 651~655. 1959.
- 25) 片峰 大助 : 臨床と研究, 31, 454, 1954.
- 26) 片峰 大助他 : 長崎医誌, 27, 232, 1952.
- 27) 北村 精一他 : 日泌誌, 43, 206, 1952.
- 28) 北村精一, 片峰 大助 : 最新寄生虫病学, VII, 47; 1953.
- 29) 川崎 兼陽 : 鹿大医会誌 9 (6) . 1453. 1958,
- 30) **Lane, C.** ; Lancet, 22, 1291, 1929.
- 31) **Lane, C.** : Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg. 31 1937.
- 32) **Lynch, K.** : Jour. Amer. Med. Assoc. 73 1919
- 33) **Manson-Bahr** : Mansons Tropical Disease. 1953
- 34) 村田 一 : 日寄記, 10. 1938.
- 35) 村田 一 : 医学研究, 13, 125, 1939.
- 36) 前島 良秀 : 長崎医誌, 20, 359, 1942.
- 37) 森下 薫 : 最新寄生虫病学. 1953.
- 38) 森口 義春 : 長崎医誌, 30, 1431, 1955.
- 39) 直江 善男 : 日新医学, 42, 273, 1955.
- 40) 宮川 米次 : 最新臨床寄生虫病学. 1957.
- 41) 大浜 信賢 : 台湾医誌, 40: 147, 941, 1941.
- 42) 大石 勇, 久米 精治 : 寄生虫誌, 6, 264, 1957.
- 43) 大石 勇, 久米 精治 : 日獣会誌, 11; 69, 1957.
- 44) 大石 勇, 久米 精治 : 日獣会誌, 12; 12, 1959.
- 45) 尾辻 義人 : 鹿大医誌, 10: 243, 1958.
- 46) 沖中 重雄 : 自律神経系と臨床, 1958.
- 47) 志賀樹太郎, 高月 三郎 : 中外医事新報, 647, 296, 1907.
- 48) 菅沼清次郎 : 九州医誌, 24: 1919.
- 49) 菅沼清次郎 : 東京医誌, 35: 315, (6) ; 544, 7: 613, 1921.
- 50) 佐藤 八郎 : 鹿大医誌, 4; 185, 1953.
- 51) 田宮 貞仁 : 東女医誌, 10: 221, 1940.
- 52) 田村 祐治 : 長崎医誌, 28: 972, 1953.
- 53) 田村 祐治 : 長崎医誌, 29: 890, 1954.
- 54) 田村 祐治 : 長崎医誌, 29: 899, 1954.
- 55) 横川 定 : 東医事誌, 3133, 1939.

Summary

Almost all physiological functions of the body of man and of the higher mammals are used to to take a slight fluctuation according to a 24-hour rhythm in normal condition of life, moreover, they can undergo vibrative changes in response to heavy stress stimuli. It has been a purpose of the experiment to inquire into the relation of the microfilarial cycle to these physiological changes of the body. To begin with, some agents which exert influence on the number of circulating microfilariae in dogs have been investigated.

Result obtained are summerized as follows;

1) In dogs infected with *Dirofilaria immitis*, a considerable increase in the number of microfilariae in the peripheral circulation in the daytime was found to be caused by application of electroshock (100-110 Volt/1-2 sec.) , and cardiazol shock, by subcutaneous injection with acetylcholine (150 mg to 200 mg) or pilocarpine (1.0 mg or 2.0 mg per kg), and by intravenous injection with communin (2.0cc). Other stimuli such as adrenalin (500 γ), atropine (1 mg or 2 mg per kg), chlorpromazine (75 mg to 150 mg), ethylemin and promethazine proved to be not affective on the microfilarial ccunt. Increase in the microfilaril count by those effective stimuli was so dramatic that it amounted to 200-520%, supposing it in natural condition to be 100%, within 5 to 30 minutes, although afterward the parasites began to reduce gradually in the number to get back its normal level.

2) The effect of acetylcholine, supatonin and of electroshock in provoking an increase in the microfilarial count was found to be almost completely prevented in individuals one hour before pretreated with atropine or surgically bilaterally vagectomized.

Conclusion; It may be likely considered that the microfilarial periodicity is probably due to some of physiological vibrations, especially to a parasympatic stimulation in the host, because it was experimentally demonstrated that the migration into the peripheral circulation of microfilariae has been undoubtedly provoked by such stress stimuli.

Received for publication February 3, 1960.